

· 肿瘤介入 Tumor intervention ·

吉西他滨经动脉固定速率泵入治疗晚期胰腺癌的临床应用

李 辉, 张 洁, 唐 军

【摘要】 目的 探讨吉西他滨经动脉泵入治疗晚期胰腺癌的临床应用价值。方法 收集并分析仅接受吉西他滨静脉滴注化疗或经动脉固定速率泵入吉西他滨治疗的共 91 例晚期胰腺癌患者的病史资料,每周治疗评价患者的生存时间、病灶体积变化、临床受益反应以及血液学毒性。结果 吉西他滨经动脉固定速率泵入治疗方案与 30 min 标准滴注方案相比,血液学毒性差异无统计学意义。 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 吉西他滨通过动脉途径以 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 固定速率泵入治疗的患者,与 30 min 标准滴注治疗相比,其生存期有所延长,临床收益及 CR+PR 明显提高,差异具有统计学意义。结论 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 吉西他滨通过动脉途径以 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 治疗晚期胰腺癌安全、有效,能够提高患者生活质量,延长其生存期。

【关键词】 吉西他滨; 胰腺癌; 固定速率; 介入

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-06-0506-04

Clinical application of arterial infusion of gemcitabine by using a pump with fixed injection rate in treating advanced pancreatic cancer LI Hui, ZHANG Jie, TANG Jun. Department of Interventional Radiology, Jining Municipal First People's Hospital, Jining City, Shandong Province 272000, China

Corresponding author: TANG Jun, E-mail: tangjun7925032@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical application of arterial infusion of gemcitabine by using a pump with fixed injection rate in treating advanced pancreatic cancer. Methods A total of 91 patients with advanced pancreatic cancer, who had received intravenous infusion chemotherapy of gemcitabine alone or had received arterial infusion of gemcitabine by using a pump with fixed injection rate, were collected, and their clinical data were analyzed. After each treatment cycle, the patient's survival time, changes in the lesion's volume, clinical benefit response and hematologic toxicity were evaluated. Result No statistically significant difference in hematologic toxicity existed between the treatment scheme of arterial gemcitabine infusion with a rate-fixed pump and the 30min standard infusion scheme. In the patients who were treated with arterial infusion of 1000 mg/m^2 gemcitabine at the injection rate of $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ by using a rate-fixed pump, the survival was prolonged and both the clinical benefits and CR+PR were significantly improved; when compared with those in patients who were treated with 30min standard infusion scheme, the differences were statistically significant. Conclusion In treating advanced pancreatic cancer, arterial infusion of 1000 mg/m^2 gemcitabine at the injection rate of $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ is safe and effective. This treatment scheme can improve the quality of life of patients and prolong the survival time. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 506-509)

【Key words】 gemcitabine; pancreatic cancer; fixed rate; intervention

近年,胰腺癌发病率在国内外均明显上升^[1-2],其恶性程度极高,中位生存期为半年左右^[3]。外科

手术切除是胰腺癌的首选治疗,但胰腺癌早期不易诊断,不足 15% 患者有机会进行外科手术治疗。美国食品药品监督管理局在 1997 年批准吉西他滨作为临床上治疗晚期胰腺癌患者的标准化疗药物。通过肿瘤的供血血管进行胰腺区域性动脉灌注化疗,以达到将药物直接作用到肿瘤部位的目的。本研究总结我院自 2008 年 5 月至 2012 年 3 月仅接受静脉滴注

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.010

作者单位: 272000 山东济宁市第一人民医院介入放射科
(李 辉、张 洁); 山东省影像研究所介入科(唐 军)

通信作者: 唐 军 E-mail: tangjun7925032@163.com

吉西他滨或经动脉固定速率泵入吉西他滨治疗的共 91 例晚期胰腺癌患者的临床应用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择我院自 2008 年 5 月 1 日至 2012 年 3 月 1 日仅接受静脉滴注吉西他滨或经动脉固定速率泵入吉西他滨治疗的晚期胰腺癌患者,随访至 2015 年 3 月 1 日,包括此时间范围内所有符合要求且病史资料相对完整的患者,共 91 例,诊断标准符合卫生部 2011 版胰腺癌诊疗规范。入选标准:①胰腺癌通过组织学、细胞学或影像学相关资料明确诊断;②通过影像学检查考虑不能行外科手术切除治疗,包含晚期局灶型肿瘤和(或)有肝转移;③未行早期抗肿瘤治疗;④无外科手术适应证。排除标准:①一般状况差,卡氏评分(KPS)小于 70 分或肝功能 Child-Pugh C 级;②已行放疗、多次化疗或外科手术治疗;③除肝转移,还有肺、肾、脑等重要器官转移者。接受吉西他滨 1 000 mg/m²静脉滴注 30 min 的患者 62 例,男 47 例,女 15 例;平均年龄 64.5 岁;Ⅲ期胰腺癌患者有 38 例,Ⅳ期胰腺癌有 24 例。接受吉西他滨 1 000 mg/m²固定速率经动脉途径泵入(速率 10 mg·m⁻²·min⁻¹)的患者 29 例,男 22 例,女 7 例;平均年龄 63 岁;Ⅲ期胰腺癌患者有 20 例,Ⅳ期胰腺癌有 9 例。

1.2 方法

1.2.1 静脉滴注组 将吉西他滨以 1 000 mg/m²的剂量行静脉滴注,注入时间为 30 min,每周治疗 1 次,2 周后停 1 周,21 d 为一个疗程。治疗期间所有患者均予以止吐、止痛等辅助性治疗,患者治疗前后均复查血常规、肝肾功能等相关实验室检查,每隔 1 个月复查 1 次上腹部 CT 了解肿瘤大小的变化。

1.2.2 固定速率泵入组 采用改良 Seldinger 技术进行股动脉穿刺,然后通过腹腔干、肠系膜上动脉造影明确肿瘤的供血血管,然后根据肿瘤的位置、病变范围、供血情况来确定靶血管。一般胰头癌供血血管多由胃十二指肠动脉的分支发出,而胰腺体尾部的肿瘤多源自脾动脉分支血管发出。经腹腔干以及肠系膜上动脉灌注药物能够将整个胰腺覆盖。胰头癌绝大多数确定腹腔干及肠系膜上动脉为靶血管,分别泵入吉西他滨剂量的 1/2,胰体尾部的肿瘤一般以脾动脉作为靶血管进行治疗。注入化疗药物时,导管接微量注射泵,以 10 mg·m⁻²·min⁻¹的速率泵入药

物。每 4 周进行 1 次治疗。重复 4 次的患者,可延长至 6~8 周后再行治疗。该组患者的辅助治疗、实验室复查、影像学复查等均与静脉滴注组相同。

1.2.3 观察指标 包括入组的胰腺癌患者生存期、瘤体大小的变化(采用 WHO 实体瘤疗效评价标准)、临床收益反应及血液学毒性反应评价(采用 WHO 血液学毒性标准分级)。

1.3 统计学方法

对入组患者进行一般资料分析以及生存分析,用 Kaplan-Meier 方法计算生存率,得到生存率曲线图,采用 SPSS 22.0 软件进行分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

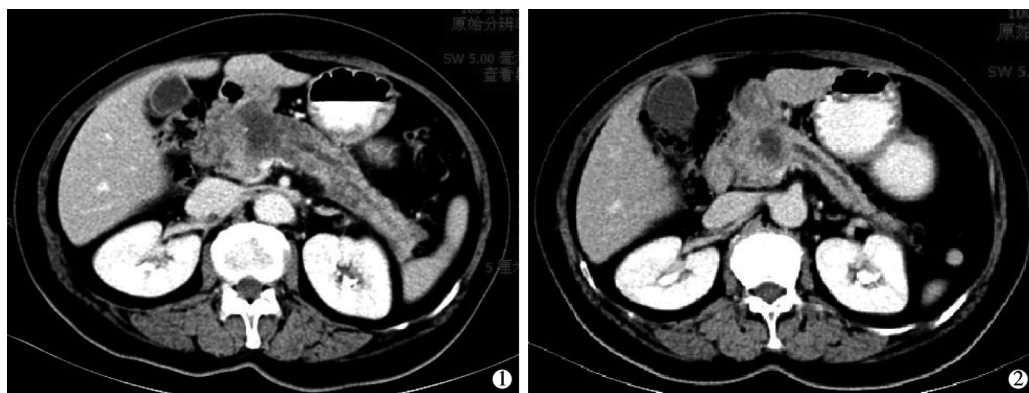
2 结果

2.1 瘤体大小变化

接受吉西他滨 1 000 mg/m²静脉滴注 30 min 的 62 例患者复查上腹部 CT,有 14 例患者,病灶体积缩小 28%~50%,3 例(4.8%)病灶缩小 $\geq 50\%$,18 例(29.0%)病灶体积没有明显变化,27 例(43.5%)治疗后病灶体积增大。接受吉西他滨 1 000 mg/m²固定速率经动脉途径泵入(速率 10 mg·m⁻²·min⁻¹)的患者治疗后 CT 与治疗前相比,12 例提示病灶体积有不同程度的缩小,其中 10 例患者(34.5%)病灶缩小体积 28%~50%,2 例(6.9%)的病灶缩小 $\geq 50\%$ (图 1);8 例(27.6%)的病灶体积没有明显变化;9 例(31.0%)的病灶体积增大 $\geq 20\%$ 。两种治疗方案的患者比较,固定速率泵入组的 CR+PR 明显高于 30 min 标准滴注组(表 1)。经多次固定速率泵入治疗的患者,通过其治疗前后相比 DSA 造影,提示原受病灶侵犯的腹腔动脉及肠系膜上动脉具有不同程度的恢复,血管管腔狭窄及推压等表现有所减轻。

2.2 生存期

入组的 91 例患者至随访期结束,接受吉西他滨 1 000 mg/m²静脉滴注 30 min 的患者 62 例,4 例患者生存,死亡 58 例,总 1 年生存率 25.8%,2 年生存率 11.2%,3 年生存率 8.1%,中位生存时间为 7.6 个月。接受吉西他滨 1 000 mg/m²固定速率经动脉途径泵入(速率 10 mg·m⁻²·min⁻¹)的患者 29 例,3 例患者生存,死亡 26 例,总 1 年生存率 34.5%,2 年生存率 20.7%,3 年生存率 13.8%,中位生存时间为 10.2 个月。累计生存函数曲线见图 2。



①为接受固定速率泵入吉西他滨的患者介入术前 CT;②治疗后 6 个月复查的腹部 CT,显示术前与术后比较肿块在同一平面肿瘤最大径有明显缩小

图 1 动脉灌注患者治疗前后

表 1 两组治疗后效果比较 $n(\%)$

组别	CR	PR	SD	PD	CR+PR
固定速率泵入组 $n=29$	2 (6.9)	10 (34.5)	8 (27.6)	9 (31.0)	12 (41.4)
30 min 静脉滴注组 $n=62$	3 (4.8)	14 (22.6)	18 (29.0)	27 (43.5)	17 (27.4)

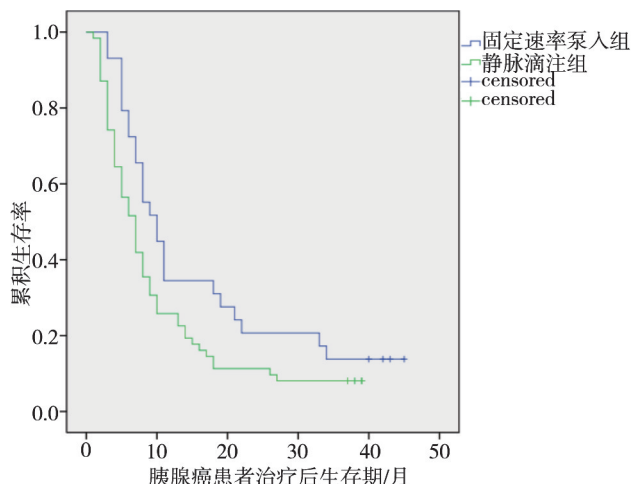


图 2 固定速率泵入组、静脉滴注组胰腺癌患者治疗后生存曲线

2.3 临床受益反应

临床受益反应主要是指疼痛的改变,接受吉西他滨 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注 30 min 的 62 例患者中,疼痛有所减轻的患者(治疗有效)17 例(27.4%),疼痛增加(治疗无效)32 例(51.6%),疼痛无变化(稳定)有 13 例(21.0%)。接受吉西他滨 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 固定速率经动脉途径泵入的患者,治疗有效 14 例(48.3%),无效 8 例(27.6%),稳定 7 例(24.1%)。两种治疗方案的患者比较,固定速率泵入组有效率明显高于 30 min 标准滴注组。

2.4 血液学毒性反应评价

用吉西他滨治疗的主要不良反应为骨髓抑制。 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 吉西他滨经动脉途径以 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 固定速率泵入的患者 III~IV 度白细胞下降 2 例, III~IV 度血小板下降 3 例,经对症治疗后各指标恢复正常。30 min 静脉滴注方案治疗的患者 III~IV 度白细胞下降 4 例, III~IV 度血小板下降 7 例,经对症治疗后各指标恢复正常。两种治疗方案不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

在 1997 年推出吉西他滨为治疗晚期胰腺癌首选化疗药物。吉西他滨作为嘧啶类抗代谢药物,它主要作用在 DNA 合成期及晚 G1 期,能够阻止细胞由 G1 期进入 S 期,同时可以对多种实体肿瘤有着独特的抗瘤活性。近年来有国外学者研究表明,以吉西他滨为基础的化疗方案治疗中晚期胰腺癌,可以使患者有更好的获益^[4]。

胰腺癌对化疗药物耐药性很高,原因是瘤体通常有致密纤维膜包裹,药物渗入困难,同时胰腺癌通常表达多药耐药基因,化疗药物可被多重耐药机制清除^[5],全身静脉化疗的效果有限,且不良反应较重。而动脉持续性泵入化疗药物,可以提高癌灶局部药物的浓度以及药物滞留时间,从而增强药物作用效果。

Han 等^[6]发现中晚期胰腺癌经导管动脉局部灌注化疗药物与外周静脉化疗相比,患者生存率和临床受益率明显提高。李槐等^[7]对胰腺癌血管介入诊疗的报道,经动脉灌注化疗的中晚期胰腺癌患者,其中位生存时间为 8.4 个月,1 年累积生存率为 30.7%。本研究中 29 例无外科手术适应证的胰腺癌患者经介

入治疗后 1 年生存率 34.5%, 中位生存时间为 10.2 个月, 较 62 例接受吉西他滨 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注 30 min 患者生存率、中位生存时间明显提高。本研究较李槐等^[7] 的研究生存率、中位生存时间稍高, 考虑与本研究Ⅲ期胰腺癌患者较多有关。

本研究中接受吉西他滨 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 固定速率经动脉途径泵入(速率 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$) 的患者治疗后 CT 与治疗前相比, 12 例患者显示肿块有不同程度缩小, 2 例病灶缩小 $\geq 50\%$, 10 例病灶缩小体积 $28\%\sim 50\%$, 经多次治疗者, 通过其 DSA 造影相比提示, 受侵犯的腹腔动脉及肠系膜上动脉具有不同程度的恢复, 血管管腔狭窄及推压等表现有着明显的减轻, 与 Kapoor 等^[8]、李槐等^[7] 国内外学者研究结果相符。接受固定速率经动脉途径泵入吉西他滨的患者临床受益率与静脉化疗的患者相比明显提高, 说明动脉区域性化疗可以减轻患者疼痛, 一方面病灶体积缩小可以减轻周围器官的压迫, 另一方面对肿瘤周围的浸润有所抑制^[9]。本研究中, 经动脉固定速率泵入吉西他滨与标准静脉化疗相比, 其血液学毒性并无明显差别, 虽然治疗途径不同, 但考虑药物用量相同, 且药物入血后主要是经肝脏代谢、肾脏排泄, 因此两者对患者的血液学毒性相同或相近, 并无明显差异。但胰腺癌大多是乏血供肿瘤, 对化疗药敏感性差, 这成为影响动脉灌注化疗效果及患者远期生存率的主要原因^[10-11]。

目前国内外对于晚期胰腺的癌患者所采取的治疗措施大多是姑息性治疗, 其临床获益率较低, 目的多为减轻患者痛苦, 延长生存期, 提高生活质量。通过动脉固定速率泵入化疗药物能够明显改善患者疾病的相关症状, 并且治疗时的不良反应小, 较 $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$ 吉西他滨静脉滴注 30 min 的治疗方案有着明显优势。对失去外科手术机会的胰腺癌患者来说, 采用经动脉泵入吉西他滨的治疗, 是胰腺癌姑息性治疗的一种治疗效果较好、治疗时不良反应较

小的方法^[12], 可以提高患者的生活质量, 延长生存期。

[参考文献]

- [1] 吕文超, 崔云甫. 胰腺癌流行病学和病因学研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19: 2805-2809.
- [2] Tanaka T, Sho M, Nishiofuku H, et al. Unresectable pancreatic cancer; arterial embolization to achieve a single blood supply for intraarterial infusion of 5-fluorouracil and full-dose IV gemcitabine[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198: 1445-1452.
- [3] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [4] Hu J, Zhao G, Wang HX, et al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4: 11.
- [5] Triano LR, Chang BW, Saif MW. New developments in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Highlights from the 45th ASCO annual meeting. Orlando, FL, USA. May 29-June 2, 2009[J]. JOP, 2009, 10: 366-372.
- [6] Han GH, Yin ZX, Meng XJ, et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma[J]. Chin J Dig Dis, 2006, 7: 45-48.
- [7] 李槐, 刘德忠, 闫东. 胰腺癌的介入诊疗[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 381-383.
- [8] Kapoor V, Brancatelli G, Federle MP, et al. Multidetector CT arteriography with volumetric three-dimensional rendering to evaluate patients with metastatic colorectal disease for placement of a floxuridine infusion pump[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181: 455-463.
- [9] 马彦寿, 李焕祥, 吕峰泉, 等. 超选择性动脉灌注及栓塞治疗晚期胰头癌[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 247-248.
- [10] 刘德忠, 王彬, 闫东, 等. 胰腺癌综合治疗现状及其价值[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 451-455.
- [11] Thomson BN. Pancreatic cancer: current management[J]. Aust Fam Physician, 2006, 35: 212-217.
- [12] 李伟, 程合, 倪泉兴. 胰腺癌经动脉介入治疗的研究现状[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21: 478-483.

(收稿日期: 2015-11-06)

(本文编辑: 俞瑞纲)